

論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 10 号	氏 名	MANIK CHANDRA SHILL
審査委員	主 査 滝 口 祥 令  副 査 笠 原 二 郎  副 査 水 口 博 之 		

学位論文題目

Development of anti-allergic lead(s) from Ayurvedic plants through the suppression of PKC δ dependent signaling pathway.

(PKC δ シグナルを抑制するアユルベーダ由来抗アレルギーリード化合物の開発)

審査結果の要旨

アレルギー性鼻炎患者では、ヒスタミン H_1 受容体 ($H1R$) 遺伝子の発現が亢進し、 $H1R$ 遺伝子発現レベルと鼻症状の重篤性が正に相関することから、 $H1R$ 遺伝子発現制御による鼻症状の改善が治療ストラテジーとなりうる。一方、アユルベーダ医薬は、インドやバングラディッシュにおいて古来より伝承的に用いられてきた治療薬であるが、その科学的検証はない。本論文は、アレルギー性疾患において異常に亢進した $H1R$ 遺伝子発現を標的とする化合物を抗アレルギー性アユルベーダ医薬から探索し、その有効成分の同定及び作用機序解明を通し、遺伝子発現を標的とする新規リード化合物の開発を目的としたものである。抗アレルギー効果が伝承される 6 種類の植物について $H1R$ 遺伝子発現抑制効果を検討した結果、*Tephrosia purpuria* (TP) に強い $H1R$ 遺伝子発現抑制活性を見出した。そして、TP 抽出物から有効成分として 4-methoxybenzofuran-5-carboxamide (MBCA) を単離・同定し、その有機合成法を確立した。さらに、種々 MBCA 誘導体を合成し、構造活性相関について明らかにした。MBCA は鼻アレルギーモデルラットにおいて、鼻症状を軽減し、 $H1R$ 及び IL-4 や IL-5 などの Th2 サイトカイン遺伝子発現を抑制した。またその作用機序として、PKC δ シグナル阻害によることを明かにした。

以上、TP から単離同定した MBCA に PKC δ シグナル抑制作用を有する新規リード化合物としての可能性を見出した本論文の成果は、アユルベーダ医薬由来アレルギー疾患治療薬の創薬に繋がる知見であり、博士論文に値すると認めた。